

# 心不全家兎の血管運動中枢における急性容量負荷後のFos発現の変化

著者	赤間 裕良
号	3059
発行年	1998
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/21715">http://hdl.handle.net/10097/21715</a>

氏 名（本籍）	あか 赤	ま 間	ひろ 裕	よし 良
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）			
学 位 記 番 号	医 第 3 0 5 9 号			
学位授与年月日	平 成 10 年 3 月 4 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	昭 和 62 年 3 月 25 日 東北大学医学部医学科卒業			
学 位 論 文 題 目	心不全家兔の血管運動中枢における急性容量負荷 後の Fos 発現の変化			
	(主 査)			
論文審査委員	教授 伊 藤 貞 嘉      教授 白 土 邦 男			
	教授 田 林 晁 一			

# 論 文 内 容 要 旨

## 研 究 目 的

心不全の際に認められる体液性因子や交感神経活性の亢進による過剰な体液貯留や圧受容体反射感受性の低下における、中枢神経系の果たす役割を解明するために、急性容量負荷後の心不全家兎の中枢神経系における Fos 陽性細胞の分布を調べ、1 切片当たりの Fos 陽性細胞数を神経活性の指標として正常家兎と比較検討した。

## 研 究 結 果

doxorubicin 慢性投与（1 mg/kg 週 2 回投与，6 週間）により作成された無麻酔の心不全家兎（n=6）または正常家兎（n=9）に対し、容量負荷として代用血漿製剤である Haemaccel を静脈内投与（2 ml/min，60 分間）した。Haemaccel 投与終了 30 分後に脳を固定，摘出し，冠状断の切片に Fos 免疫染色を行った。脳内組織の nucleus tractus solitarius (NTS)，ventrolateral medulla (VLM)，paraventricular nucleus (PVN) の parvocellular neuron などの部位における Fos 陽性細胞数をカウントし，1 切片当たりの Fos 陽性細胞数の平均値を神経活性の指標とし，対照群と比較した。

Haemaccel による容量負荷により正常家兎では血圧，心拍数は有意な変化を示さなかったが，右心房圧は有意に上昇した（ $p<0.01$ ）。心不全家兎では血圧，心拍数，右心房圧はすべて有意に上昇した（ $p<0.01$ ）。容量負荷により正常家兎では Fos 陽性細胞数が NTS 全体で約 5 倍（正常対照群  $5.2\pm3.2$ /section，正常負荷群  $26.3\pm11.6$ /section， $p<0.01$ ），caudal～intermediate VLM 全体で約 9 倍（正常対照群  $2.9\pm1.6$ /section，正常負荷群  $25.3\pm7.2$ /section， $p<0.01$ ）に増加したのに対し，心不全家兎では NTS，VLM ともに有意な変化を示さなかった。Organum vasculosum of the lamina terminalis では心不全，正常家兎ともに，Haemaccel 負荷により，Fos 陽性細胞数は有意に増加した。PVN の parvocellular neuron では正常家兎において Fos 陽性細胞が約 11 倍に増加したが（正常対照群  $4.2\pm2.1$ ，正常容量負荷群  $46.2\pm12.0$ /section， $p<0.01$ ），心不全家兎では有意な変化を示さなかった（心不全対照群  $1.6\pm0.6$ ，心不全容量負荷群  $1.8\pm0.7$ /section）。それ以外の部位では正常，心不全家兎間に Fos 陽性細胞の分布に明らかな差異は認められず，容量負荷による影響も認められなかった。

無麻酔意識下において心不全家兎では正常家兎と異なり，中枢神経系の NTS，caudal～intermediate VLM および PVN の parvocellular neuron においては容量負荷に対する Fos 陽性細胞の増加がほとんど認められなかったことから，心不全における動脈および心肺圧受容体反射

の感受性低下は求心路または NTS ニューロン自体の障害に起因することが示唆された。これらの中枢神経系の反応性の低下が心不全における過剰な体液貯留に一部関与している可能性を示すものと考えられた。

### 研究の意義，独創的な点

心不全状態では交感神経系や体液性因子の亢進を伴う過剰な体液貯留や神経性調節障害などが認められるが，これらに対する中枢神経系の役割については，これまでほとんど報告されていない。特に圧受容体反射に関する研究では，これまで無麻酔意識下で詳細な検討を行うことは困難であり，また中枢の異なった領域のニューロンの反応性を同時に評価することは技術的に不可能であった。本研究では免疫染色で同定された Fos 陽性細胞数を神経細胞の活性化の指標として用いることにより意識下の心不全動物に対して容量負荷を加えた際の中枢神経系のさまざまな神経細胞群の反応が初めて明らかとなり，心不全で認められる過剰な体液貯留に血管運動中枢の反応性の低下が関与していることが判明した。

## 審 査 結 果 の 要 旨

心不全状態では交感神経系や体液性因子の亢進を伴う過剰な体液貯留や神経性調節障害などが認められるが、これらに対する中枢神経系の役割については、これまでほとんど報告されていない。特に圧受容体反射に関する研究では、これまで無麻酔意識下で詳細な検討を行うことは困難であり、また中枢の異なった領域のニューロンの反応性を同時に評価することは技術的に不可能であった。本研究は、免疫染色で同定された Fos 陽性細胞数を神経細胞活性の指標として用いることにより、無麻酔意識下の心不全動物に対して容量負荷を加えた際の中枢神経系の様々な部位における神経細胞群の反応を初めて明らかにした。すなわち、doxorubicin 慢性投与により作成された無麻酔の心不全家兎では正常家兎と異なり、中枢神経系の nucleus tractus solitarius (NTS), caudal~intermediate ventrolateral medulla (C~IVLM) 及び paraventricular nucleus の parvocellular neuron (pPVN) においては容量負荷に対する Fos 陽性細胞の増加がほとんど認められなかったことから、心不全における圧受容体反射の感受性低下は求心路または NTS ニューロン自体の障害に起因することを示唆している。これらの中枢神経系の容量負荷に対する反応性の低下が心不全における過剰な体液貯留に一部関与している可能性を示している。目的が明確で方法にも問題がなく、博士論文に値する。